

ARTICLE PRINCIPAL

recouvrant en partie

LA THÈSE DE DOCTORAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A L'UNIVERSITÉ PARIS VI

par

Jean ANDRIEUX

pour obtenir

le grade de Docteur Es Sciences

Sujet de la Thèse :

SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DE PERCHLORATES DE FLAVYLIUM.

soutenue le 18 Décembre 1972, devant la commission d'Examen

MM. MAITTE *Président*
CADIOT }
MOLHO } *Examineurs*

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A.O. 7922

ARTICLE PRINCIPAL

recouvrant en partie

LA THÈSE DE DOCTORAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A L'UNIVERSITÉ PARIS VI

par

Jean ANDRIEUX

pour obtenir

le grade de Docteur Es Sciences

Sujet de la Thèse :

SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DE PERCHLORATES DE FLAVYLIUM.

soutenue le 18 Décembre 1972, devant la commission d'Examen

MM. MAITTE *Président*
CADIOT }
MOLHO } *Examineurs*



CHIMIE ORGANIQUE. — *Aldolisation catalysée par l'acide acétique protoné; application à la synthèse de perchlorates de benzopyrylium*. Note (*) de MM. JEAN ANDRIEUX ⁽¹⁾, JACQUES AKNIN, Mme COLETTE DESCHAMPS-VALLET et M. DARIUS MOLHO, présentée par M. Henri Normant.

L'acide acétique protoné par HClO_4 anhydre permet d'effectuer, très rapidement et avec d'excellents rendements, la réaction d'aldolisation entre des composés à méthylène actif et des aldéhydes ou des cétones aromatiques. La présence sur ces derniers d'un groupement hydroxyle en ortho du carbonyle conduit à la synthèse de sels de benzopyrylium substitués ou non en position 4. Leur réactivité donne accès à des systèmes hétérocycliques pouvant être naturels.

Les réactions d'aldolisation entre cétones et aldéhydes réalisées en milieu protonant par H_3O^+ sont maintenant d'un usage courant. Il nous a paru intéressant d'étudier l'effet d'un agent tel que CH_3COOH^+ , préparé par addition lente d'une quantité stœchiométrique d'anhydride acétique à une solution fortement refroidie d'acide perchlorique à 65 %.

Nous avons établi d'abord que le chauffage pendant quelques minutes seulement de ce réactif avec un mélange en parties égales de chromanone-4 et d'aldéhyde benzoïque permet d'obtenir la benzylidène-3 chromanone-4 avec un rendement quantitatif. On constate que la réaction s'effectue avec une vitesse considérablement augmentée par rapport aux agents habituels ⁽²⁾. Dans les mêmes conditions, la condensation de l'aldéhyde salicylique avec l'acétophénone, l' ω -méthoxyacétophénone et la désoxybenzoïne permet d'isoler respectivement le perchlorate de flavylum (F 186°C) et les deux dérivés substitués suivants : OCH_3 -3, F 201°C et C_6H_5 -3, F 248°C.

Avec des cétones aromatiques cycliques et hétérocycliques, la réaction conduit, avec d'excellents rendements, aux perchlorates de benzopyrylium complexes 1 groupés dans le tableau.

La structure de tous ces dérivés est vérifiée, soit par comparaison avec les données analytiques de la littérature quand ils sont décrits, soit par l'analyse instrumentale comme la microanalyse, l'infrarouge, la résonance magnétique nucléaire et la spectrométrie de masse, soit encore par leurs réactivités. Ainsi, leur réduction par des agents variés donne accès à de nombreux systèmes hétérocycliques, pour la plupart nouveaux, de type Δ^2 -chromène (4).

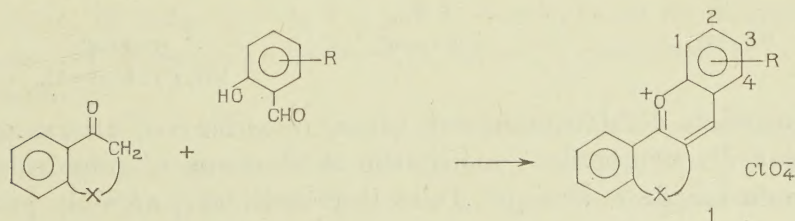
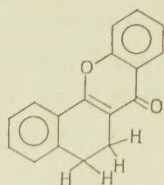


TABLEAU.

Sel de benzopyrylium 1.				Sel de benzopyrylium 1.			
N°	—X—	R.	F (°C), Couleur.	N°	—X—	R.	F (°C), Couleur.
1 a	—CH ₂ —	H	245 orange vif	1 j	—O—CH ₂ —	H	232 rouge vif ⁽³⁾
1 b	—	benzo -3.4	315 orange jaune	1 k	—	OCH ₃ —1	236 marron
1 c	—CO—	H	272 orange	1 l	—	benzo -3.4	240 brun rouge
1 d	—CH ₂ —CH ₂ —	H	198 jaune foncé	1 m	—O—CH— C ₆ H ₅	H	304 rouge vif
1 e	—	OCH ₃ —1	234 orange vif	1 n	—O—CO—	benzo -3.4	298 rouge foncé
1 f	—	benzo -3.4	285 brun rouge	1 o	—CO—O—	H	278 brun vert
1 g	—C—CH ₂ — H ₃ C CH ₃	H	243 jaune or	1 p	—	OCH ₃ —1	déc. brun foncé
1 h	—O—	H	310 brun clair	1 q	—	diOCH ₃ -2.4	~245 (déc.) brun noir
1 i	—	benzo -3.4	> 330 brun foncé	1 r	—	benzo -3.4	318 rouge foncé

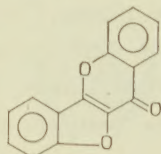
Les valeurs de F°C sont mesurées au microscope Kofler.

L'oxydation au moyen de l'anhydride chromique dans la pyridine des sels de benzopyrylium 1d, 1h et 1o, avec respectivement —X— : —CH₂—CH₂—, —O— et —CO—O—, permet de préparer très facilement les hétérocycles de type chromone correspondants 2, 3 et 4.



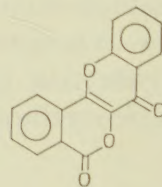
2

F 142°C



3

F 192°C.



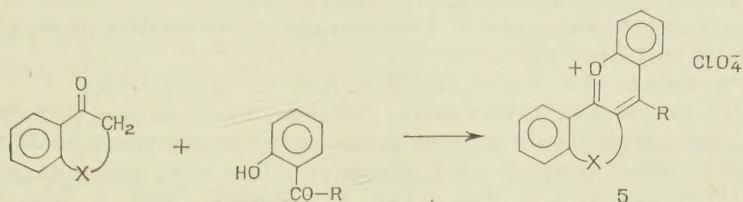
4

F 285°C
litt. (3) : F 287°C.

Cette réaction d'aldolisation est encore possible si l'on remplace les cétones par des composés à méthylène actif comme l'anhydride homophthalique ou l'acide malonique. Dans le premier cas, on isole par simple

chauffage avec des aldéhydes salicyliques substitués ou non les carboxy-2'-phényl-3 coumarines correspondantes (Rdt 98 %). L'acide malonique condensé avec l'hydroxy-2 α -naphtaldéhyde donne la benzo-5.6 carboxy-3 coumarine. Certains de ces composés avaient déjà été préparés en milieu alcalin par le même type de réaction [(⁶), (⁷), (⁸)].

Constatant l'efficacité de ce réactif, nous avons tenté de l'utiliser pour l'aldolisation, très peu connue, de cétones *o*-hydroxylées telles les *o*-hydroxy-acétophénone, -propiophénone et -benzophénone avec quelques-unes des cétones précédentes. Les perchlorates de benzopyrylium 5 alkylés et arylés en position 4, se sont formés dans de très bonnes conditions.



Sel de benzopyrylium 5.				Sel de benzopyrylium 5.			
N°	—X—	R.	F (°C), Couleur.	N°	—X—	R.	F° (C), Couleur.
5 a	—CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₃	235 marron clair	5 d	—CH ₂ —	—CH ₃	242 jaune foncé
5 b	—	—C ₂ H ₅	232 marron foncé	5 e	—	—C ₆ H ₅	280 jaune orangé
5 c	—	—C ₆ H ₅	272 jaune citron	5 f	—O—CH ₂ —	—CH ₃	238 brun rouge

La structure de tous ces sels nouveaux est prouvée par les méthodes analytiques habituelles, en particulier la RMN (CDCl₃ + TFA) des méthyl-4 benzopyrylium 5 a, 5 d et 5 f pour lesquels on observe un déplacement vers les champs faibles du signal —CH₃ :

5 a : CH₃-4 (s) à 3,10.10⁻⁶ (3H) et —CH₂—CH₂— (m) centré à 3,45.10⁻⁶ (4H);

5 d : CH₃-4 (s) à 3,18.10⁻⁶ (3H) et —CH₂— (s) situé à 4,40.10⁻⁶ (2H);

5 f : CH₃-4 (s) à 2,95.10⁻⁶ (3H) et —O—CH₂— (s) situé à 5,80.10⁻⁶ (2H).

En outre, la réduction de 5 c par le borohydrure de potassium donne accès au 5H, phényl-5 dihydro-6.7 benzo [c] xanthène (F 124°C, cristaux blancs).

D'autre part, le traitement par la pyridine de 5 a selon une réaction déjà connue (⁹), conduit au dérivé doublé symétrique : 5H, Bis-5.5' [dihydro-6.7 benzo [c] xanthène] éthanediylidène-1.2, aiguilles rouge sombre, F 248°C.

La même réaction d'aldolisation appliquée au cas le plus simple de l'acétophénone elle-même donne le méthyl-4 flavylum ⁽¹⁰⁾, avec un bon rendement.

(*) Séance du 22 juin 1970.

(1) Ce travail fait partie de la Thèse de Doctorat d'État (Paris) de Jean Andrieux (à soutenir).

(2) L. L. WOODS et P. A. DIX, *J. Org. Chem.*, 24, 1959, p. 1126.

(3) P. PFEIFFER et G. VON BANK, *J. Prakt. Chem.*, 151, 1938, p. 312.

(4) C. DESCHAMPS-VALLET, J. AKNIN, J. ANDRIEUX, B. BODO et D. MOLHO, II^e Congrès International de Chimie hétérocyclique, Montpellier, 7-11 juillet 1969; Actes du Congrès, p. 58.

(5) P. VENTURELLA et A. BELLINO, *Ann. Chim. (Rome)*, 50, 1960, p. 875.

(6) N. P. BUU-HOÏ, *Comptes rendus*, 218, 1944, p. 942.

(7) J. CHATTERJEA, N. PRASAD et K. D. BANERJEE, *J. Indian Chem. Soc.*, 41, 1964, p. 93; *Chem. Abstr.*, 61, 1964, p. 3059 b.

(8) E. KNOEVENAGEL et F. SCHRÖTER, *Chem. Ber.*, 37, 1904, p. 4484.

(9) J. A. VAN ALLAN et G. A. REYNOLDS, *Tetrahedron Letters*, 1969, p. 2047.

(10) Nous venons d'apprendre dans un des derniers numéros parus de *J. of Heterocyclic Chemistry* que ce même composé a été préparé en milieu acide par un procédé voisin du nôtre : G. A. REYNOLDS et J. A. VAN ALLAN, *J. Heterocycl. Chem.*, 6, 1969, p. 623.

(Laboratoire de Chimie,
Muséum National d'Histoire naturelle,
63, rue de Buffon, 75-Paris, 5^e.)

CHIMIE ORGANIQUE. — *Action de l'acétone sur quelques perchlorates de benzopyrylium non substitués en position 4*. Note (*) de MM. **JEAN ANDRIEUX**, **JACQUES AKNIN**, **HAMILTON CUNHA**, **M^{me} COLETTE DESCHAMPS-VALLET** et **M. DARIUS MOLHO**, transmise par M. Henri Normant.

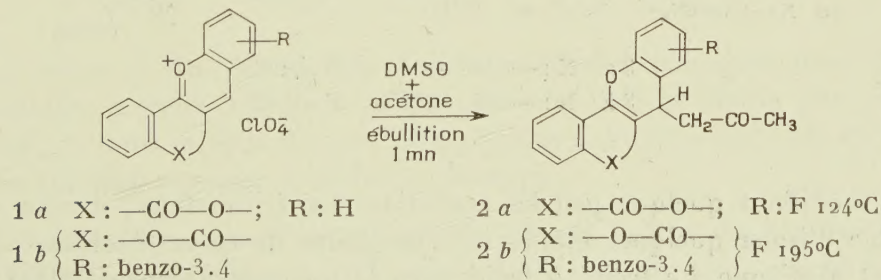
Un certain nombre de perchlorates de benzopyrylium non substitués en position 4 réagissent par attaque nucléophile avec l'acétone pour donner les acétonyl-4 Δ^2 -chromènes correspondants. Dans deux cas particuliers le même traitement conduit à la formation de perchlorates de méthyl-4 benzopyrylium; l'isolement d'intermédiaires permet d'expliquer le processus de cette réaction.

Dans une Note précédente, nous avons décrit la synthèse d'un certain nombre de sels de benzopyrylium substitués ou non en position 4 ⁽¹⁾.

Au cours de recherches sur la réactivité de ces sels, nous avons été amenés à étudier l'action de l'acétone sur plusieurs d'entre eux. Kröhnke et Dickore ⁽²⁾ avaient déjà montré que l'électrophilie du noyau xanthylium est suffisante pour permettre d'effectuer la réaction avec des composés faiblement nucléophiles comme l'acétone. Cependant ces auteurs ne condensent le sel de flavylium qu'en milieu alcalin. Nous avons pensé que l'emploi d'un solvant tel que le diméthylsulfoxyde (solvant spécifique des cations) pouvait malgré tout permettre, par fixation de la charge positive sur un site particulier, leur attaque en milieu neutre par un nucléophile faible tel que l'acétone.

En effet, un simple chauffage à ébullition pendant 1 mn des perchlorates de phényl-3 flavylium et de benzo-5.6 phényl-3 flavylium dans le mélange acétone/DMSO permet d'obtenir, avec d'excellents rendements, les acétonyl-4 flavènes-2 correspondants.

De même, les perchlorates de benzopyrylium 1 *a* et 1 *b* conduisent aux dérivés d'addition de type Δ^2 -chromène 2 *a* et 2 *b* (Rdt 70-90 %).



L'acétophénone, dans les mêmes conditions, réagit avec 1 *a* pour donner le phénacyl-4 chromène correspondant (F 174°C).

La structure de ces composés nouveaux est établie de façon sûre par la microanalyse, la spectrométrie de masse, d'infrarouge et de RMN. C'est l'étude des spectres de RMN qui définit la position en 4 du groupement acétonyle. On observe pour tous les dérivés d'addition obtenus les signaux $-\text{CH}_2-$ et $-\text{CH}_3$ attendus et un couplage entre le proton benzylique H-4 et le $-\text{CH}_2-$.

Par exemple, l'acétonyl-4 phényl-3 Δ^2 -flavène F 102°C (CDCl_3 , TMS en référence interne) présente les signaux :

$$\begin{aligned} 3\text{p(s)} \text{ } -\text{CH}_3, \quad \delta &= 1,85 \cdot 10^{-6}; & 2\text{p(d)} \text{ } -\text{CH}_2-, \quad \delta &= 2,73 \cdot 10^{-6} & (J = 6\text{ Hz}); \\ 1\text{p(t)} \text{ } -\text{H en } 4, \quad \delta &= 4,45 \cdot 10^{-6} & (J = 6\text{ Hz}). \end{aligned}$$

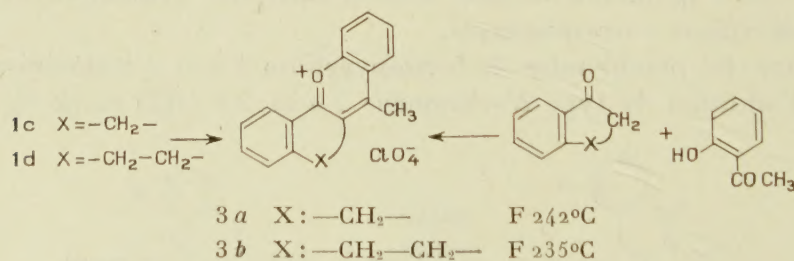
L'étude des couplages en RMN permet donc, dans ces cas, de lever l'indétermination sur la position la plus réactive (2 ou 4) des sels de flavylum; cette réactivité est en effet très controversée dans la littérature [(³), (⁴)].

Notons que la plupart des dérivés d'addition du type 2 redonnent les perchlorates de départ par simple ébullition pendant quelques minutes dans une solution acétique d'acide perchlorique anhydre.

Cependant, un comportement différent est observé pour les deux composés 1 *c* et 1 *d*.

En effet, leur traitement par le mélange acétone/DMSO conduit, non pas aux acétonyl-4 chromènes, mais aux perchlorates de méthyl-4 benzopyrylium 3 *a* et 3 *b*.

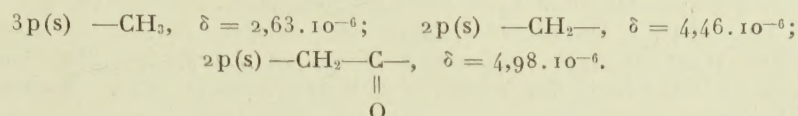
Leur structure est prouvée sans ambiguïté par comparaison avec des échantillons authentiques préparés directement selon notre procédé (¹) par condensation de l' α -indanone ou l' α -tétralone avec l'*o*-hydroxy-acétophénone.



En modifiant quelque peu les conditions expérimentales, il nous a été possible d'isoler quelques étapes intermédiaires de cette réaction.

C'est ainsi que 1 *c* traité à froid dans le mélange acétone/DMSO (3/1) donne un produit amorphe 4 *a* qui, repris par une solution acétique d'acide perchlorique anhydre, conduit à un perchlorate parfaitement cristallisé répondant à la structure 5 *a* (F 203°C; Rdt global 80 %). Son spectre

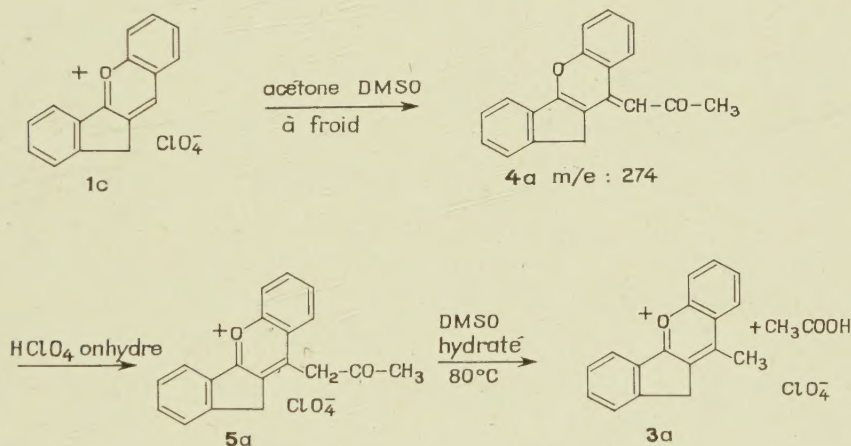
de RMN, effectué dans $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$, référence interne TMS, présente les signaux suivants :



Un très court chauffage au bain-marie de **5a** en solution dans du DMSO donne le méthyl-4 benzopyrylium attendu **3a** (Rdt 45 %). Le même résultat est obtenu si l'on remplace le DMSO par une solution aqueuse d'acide perchlorique à 70 %.

La structure de **4a** est établie par ses propriétés spectrales (en particulier son spectre de masse qui présente le pic moléculaire à m/e 274 et les fragmentations en accord avec la structure proposée) et sa transformation aisée en **5a** avec transfert d'un proton au moyen de l'acide perchlorique anhydre.

Le passage du dérivé acétonylé attendu à l'acétonylidène **4a** correspondant a également été mis en évidence dans la série analogue du phénacyl flavène (⁴) par Van Allan et coll.



La coupure du perchlorate **5a** en méthyl-4 benzopyrylium **3a** est semblable à celle effectuée d'une manière indépendante par Simalty et coll. (⁵) dans la série des sels de pyrylium-2.4.6 trisubstitués au moyen d'une solution aqueuse d'acide perchlorique.

Il semble donc que l'obtention des dérivés acétonylés ou des sels de méthyl-4 benzopyrylium soit fonction de la structure des perchlorates de départ. C'est pourquoi une série d'études est en cours pour préciser les relations qui existent entre la structure des sels de benzopyrylium et leurs réactivités.

- (*) Séance du 15 juillet 1970.
- (1) J. ANDRIEUX, J. AKNIN, C. DESCHAMPS-VALLET et D. MOLHO, *Comptes rendus*, 271, série C, 1970, p. 90.
- (2) F. KRÖHNKE et K. DICKORE, *Chem. Ber.*, 92, 1959, p. 46.
- (3) D. W. HILL et R. R. MELHUISH, *J. Chem. Soc.*, 1935, p. 1161.
- (4) J. A. VAN ALLAN, G. A. REYNOLDS et T. H. REGAN, *J. org. Chem.*, 32, 1967, p. 1897.
- (5) M. SIMALTY, Communication personnelle, et H. KHEDIJA, *Thèse Doctorat 3^e cycle*, Paris, 18 juin 1970.

(Laboratoire de Chimie
du Muséum national d'Histoire naturelle,
63, rue de Buffon,
75-Paris, 5^e.)

